

Skuteczne leczenie nilotynibem pacjenta z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej po niepowodzeniu terapii imatynibem i nietolerancji dazatynibu

Effective nilotinib treatment of a patient with chronic myelogenous leukemia after imatinib failure and dasatinib intolerance

Magdalena Hałasz

Poradnia Hematologiczna, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1, Rzeszów

Streszczenie

Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) II generacji pozwalają uzyskać bardzo dobry efekt leczenia u znacznego odsetka chorych z przewlekłą białaczką szpikową (CML) po niepowodzeniu leczenia imatynibem (IM). Leki te, na ogół dobrze tolerowane, mają charakterystyczne profile toksyczności, a ich zaletą jest niewielka krzyżowa nietolerancja. W artykule opisano przypadek pacjenta od 10 lat leczonego z powodu CML, początkowo IM, a następnie z powodu niepowodzenia leczenia stwierdzonego w 18 miesiącu terapii — dazatynibem. Po 6 latach, z powodu nawracającego płynu w jamach opłucnowych, wymuszającego zmniejszanie dawki (do 80 mg/d., a następnie do 50 mg/d.) i przerwy w leczeniu, doszło do utraty większej odpowiedzi molekularnej (MMR). Z tego powodu u chorego włączono do terapii nilotynib. W chwili wdrożenia tego leku stwierdzono obecność czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w postaci nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii i otyłości brzusznej. Pacjent po 3 miesiącach uzyskał MMR, a po 18 miesiącach — głęboką odpowiedź molekularną (MR4,0). Nie doszło do pojawienia się żadnych objawów niepożądanych w stopniu wymagającym przerwania leczenia nilotynibem bądź zmniejszenia dawki. Pacjent przestrzega zaleceń dotyczących stosowania TKI, a także korekty modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, imatynib, dazatynib, nilotynib, działanie niepożądane, stosowanie się do zaleceń

Hematologia 2017; 8, supl. B: B5–B10

Abstract

Second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKI), have shown high efficacy for patients with imatinib (IM) resistance or intolerance. Lack of cross-intolerance is an important advantage of TKI 2nd generation. Unfortunately they have significant side effects. The case of a patient treated since last 10 years due to chronic myelogenous leukemia has been described. He was prescribed dasatinib in second-line and achieved major molecular response (MMR) at 18 month. After 6 years, due to recurrent pleural effusion, which was the reason for dose reduction and treatment interruptions, loss of MMR occurred. Next drug used was nilotinib. At the beginning of treatment

Adres do korespondencji: Magdalena Hałasz, Poradnia Hematologiczna, Wojewódzki Szpital Kliniczny nr 1 w Rzeszowie, ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów, tel. 17 866 66 04, e-mail: m.halasz55@gmail.com

cardiovascular risk factors (arterial hypertension, and obesity) were present. After 3 months MMR and after 18 months — deep molecular response was achieved. Any side effect which would force to treatment interruption or dose reduction hasn't occurred till now. Patient adheres to the recommendations, including correction of modifiable cardiovascular risk factors.

Key words: chronic myelogenous leukemia, imatinib, dasatinib, nilotinib, adverse events, compliance

Hematologia 2017; 8, supl. B: B5–B10

Wprowadzenie

Zastosowanie pierwszego inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) — imatynibu (IM) — do rutynowej terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) na początku XXI wieku było przełomem w leczeniu tej choroby [1–5]. Wprowadzenie TKI II generacji spowodowało dalszą poprawę wyników leczenia, zarówno wśród chorych z opornością na IM lub go nietolerujących [6–10], jak i w leczeniu pierwszej linii [11–13]. Obecnie pacjenci z CML mają szanse na osiągnięcie długości życia porównywalnej z populacją ogólną oraz na „funkcjonalne wyleczenie” mimo odstawienia TKI, pod warunkiem jednak wcześniejszego osiągnięcia długotrwałej głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR, *deep molecular response*) wynoszącej MR4,0 lub MR4,5 [14].

W ramach programu lekowego w Polsce możliwe jest zastosowanie nilotynibu, dazatynibu i bosutynibu w drugiej linii leczenia z zastrzeżeniem, że można w jego przebiegu użyć maksymalnie dwóch TKI II generacji. Wybór leku drugiego rzutu powinien nastąpić po ocenie mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1*, w przypadku ich występowania bowiem poszczególne leki mogą różnić się skutecznością. Kolejnymi czynnikami wpływającymi na wybór leku są: profil działań niepożądanych i bezpieczeństwa, analiza chorób współistniejących i stosowanego z ich powodu leczenia oraz omówienie z chorym jego możliwości dostosowania się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego preparatu TKI II generacji [15–20].

Opis przypadku

Mężczyzna, w chwili rozpoznania choroby (2007 r.) w wieku 50 lat, zgłosił się do lekarza z powodu dyskomfortu w lewym podżebrzu oraz pogarszającej się tolerancji wysiłku fizycznego. Został skierowany do hematologa z powodu wysokiej leukocytozy (liczba leukocytów [WBC, *white blood count*]) wynoszącej 149 G/l, odmłodzenia

w rozmazie krwi obwodowej (blasty 8%, promielocyty 11%, mielocyty 14%, metamielocyty 8%, granulocyty pałeczkowate 17%, granulocyty obojętnochłonne podzielone 18%, granulocyty kwasochłonne 7%, granulocyty zasadochłonne 11%, limfocyty 6%) oraz splenomegalii (dystans do łuku żebrowego 8 cm). Liczba płytek krwi była prawidłowa, hemoglobina nieznacznie obniżona (12,7 g/dl).

Pacjent od 10 lat był leczony przewlekle z powodu nadciśnienia tętniczego.

Mielogram odpowiadał CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*). W kariotypie wykryto chromosom Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) we wszystkich analizowanych metafazach, w badaniu molekularnym — transkrypt genu *BCR-ABL1* o typie b2a2. Wskaźniki Sokala i Hasforda wskazywały na wysokie ryzyko. Przez pierwszych 7 miesięcy pacjenta leczono hydroksymocznikiem (brak dostępności IM), następnie otrzymał IM w dawce 600 mg/dobę — z powodu pojawienia się jednorazowo 15% komórek blastycznych we krwi obwodowej w okresie oczekiwania na refundację terapii IM. Po miesiącu leczenia IM pacjent osiągnął całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*), po 3 miesiącach, z powodu neutropenii w 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), przerywano podawanie IM, a następnie zmniejszono jego dawkę do 400 mg/dobę. W kolejnych badaniach cytogenetycznych, wykonanych po 6, 12 i 18 miesiącach, terapii nie uzyskano podziałów. Po 6 miesiącach leczenia IM w badaniu metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z czasem rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) poziom transkryptu *BCR-ABL1* we krwi obwodowej wynosił 27,22% w IS, po roku uzyskano obniżenie do 1,9% IS, po 18 miesiącach leczenia zaś poziom transkryptu wzrósł i utrzymywał się w granicach 2,1–3,6% IS. Chory zapewniał, że IM przyjmował codziennie o stałej porze dnia. Rozpoznano niepowodzenie leczenia i zdecydowano o zmianie terapii. Nie wykryto mutacji punktowych w domenie kinazowej *BCR-ABL1*

i włączono dazatynib (jedyne dostępne wówczas TKI II generacji). Po 3 miesiącach poziom transkrypty zmalał poniżej 1% IS, zaś po 18 miesiącach chory osiągnął większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*). Po 16 miesiącach leczenia w lewej jamie opłucnowej pojawił się płyn (1. stopień wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych [CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*] v. 3,0 z 2006 r.). Po 18 miesiącach terapii, pod koniec grudnia 2010 roku, pojawiła się duszność wysiłkowa, której przyczyną był obustronny wysięk opłucnowy wymagający hospitalizacji i odbarczenia około 1500 ml płynu z lewej jamy opłucnowej. Po zakończeniu hospitalizacji ilość płynu się nie zwiększała (2. stopień wg CTCAE v. 3,0 z 2006 r.). W wykonywanym co kilka tygodni badaniu ultrasonograficznym (USG) uwidoczono warstwę płynu wynoszącą około 2 cm (bez dolegliwości). Kontynuowano leczenie dazatynibem w dawce 100 mg/dobę. Po kolejnych 5 miesiącach ponownie wystąpiła duszność wysiłkowa wymagająca odbarczenia 1300 ml płynu z lewej i 800 ml z prawej jamy opłucnowej. Mimo leczenia diuretycznego i odstawienia dazatynibu obserwowano narastanie ilości płynu w jamach opłucnowych. Pacjenta hospitalizowano na oddziale pulmonologii, gdzie 2-krotnie stwierdzono dodatnie wyniki testu *Quantiferon* i włączono leczenie przeciwpłatkowe. Następnie, z powodu wątpliwości diagnostycznych (m.in. brak prątków kwasoopornych w preparatach i w hodowli) chorego skierowano na oddział torakochirurgii w celu wykonania wideoskopii i pobrania wycinków. Nie potwierdzono podejrzenia gruźlicy. Wobec narastania poziomu transkrypty 2 miesiące po odstawieniu TKI podjęto decyzję o ponownym włączeniu dazatynibu w dawce zmniejszonej do 80 mg/dobę. Po 6 miesiącach pacjent odzyskał MMR.

Chory nie wyraził zgody na zmianę leczenia na nilotynib z powodu trudności w dostosowaniu trybu życia do wymogów związanych z przyjmowaniem tego leku. Przez kolejne 3 lata i 10 miesięcy pacjent otrzymywał dazatynib w dawce 80 mg/dobę; okresowo stwierdzano u niego płyn w jamach opłucnowych 1. stopnia według CTCAE. W czerwcu 2015 roku ponownie wystąpił wysięk opłucnowy wymagający odbarczenia. Z prawej jamy opłucnej ewakuowano 1500 ml płynu, wstrzymano stosowanie dazatynibu i włączono kortykosteroid oraz diuretyk. Podczas konsultacji kardiologicznej nie stwierdzono cech nadciśnienia płucnego. Po prawie 2-miesięcznej przerwie w leczeniu, przy śladowej ilości płynu w opłucnej, podjęto próbę leczenia dazatynibem w dawce zmniejszonej do

50 mg/dobę. Po 7 tygodniach, oprócz nawrotu duszności wysiłkowej, wystąpiły obrzęki wokół oczu, bóle mięśni i stawów. W badaniu RQ-PCR stwierdzono wzrost ilości transkrypty z 0,006% (w chwili odstawienia dazatynibu) do 0,9% IS. Chory zaakceptował decyzję o zmianie leczenia na nilotynib w dawce 800 mg/dobę (2 × 400 mg). Początkowo występowały bóle kostno-stawowe 2. stopnia według CTCAE, które samoistnie ustąpiły po kilku tygodniach od włączenia nilotynibu. Okresowo pojawiała się nieprawidłowa glikemia na czczo (wynik testu obciążenia glukozą — prawidłowy) oraz doszło do pogorszenia, stwierdzonej już 5 lat przed włączeniem nilotynibu, hipercholesterolemii (w badaniu z 2010 r. stężenie cholesterolu całkowitego 224 mg/dl, natomiast najwyższa wartość odnotowana 4 miesiące po włączeniu nilotynibu wynosiła 277 mg/dl, przy stężeniu cholesterolu frakcji LDL [*low-density lipoprotein*] 208 mg/dl). Po 3 miesiącach leczenia nilotynibem uzyskano MMR, po 18 miesiącach — DMR (MR4,0). Obecnie pacjent określa swoje samopoczucie, jakość życia i tolerancję wysiłku jako bardzo dobre. Pouczony o zwiększonym ryzyku wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowych w trakcie terapii nilotynibem, z powodu współistnienia czynników ryzyka tych schorzeń, pracuje nad poprawą trybu życia. Jest pod kontrolą kardiologa. Odpowiednie dawki leków hipotensyjnych zapewniają prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, a w wyniku stosowania rosuwastatyny wartość cholesterolu całkowitego obniżyła się do 186 mg/dl, zaś cholesterol frakcji LDL — do 107 mg/dl. Pacjent uprawia regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny, stosuje dietę z wykluczeniem tłuszczów zwierzęcych. Przyznaje, że trudność sprawia mu ograniczenie spożycia cukrów prostych, rozumie jednak wpływ nieprawidłowej glikemii na stan swojego zdrowia i planuje zmianę w tym zakresie. Do tej pory chory nie doznał żadnych incydentów sercowo-naczyniowych.

Dyskusja

Ponad połowa chorych, którzy rozpoczęli leczenie IM w badaniu IRIS (*International Randomised Study of Interferon and STI571*), nie kontynuuje go po 10 latach z różnych powodów [5]. U około 50% pacjentów z opornością na imatynib bądź jego nietolerancją udaje się uzyskać CCR dzięki zastosowaniu TKI II generacji [6–10]. Ryzyko transformacji do fazy akceleracji/kryzy blastycznej (AP/BC, *accelerated phase/blast crisis*) zmniejsza się z każdym rokiem skutecznego leczenia [4, 5, 11]. Dlatego tak istotne znaczenie mają czas

do osiągnięcia optymalnej odpowiedzi i zapobieganie progresji choroby do AP/BC, do której dochodzi najczęściej w pierwszych 2–3 latach leczenia. Potwierdza to również niższy odsetek progresji do AP i BC w przypadku podawania TKI II generacji w pierwszej linii leczenia [11–13]. Terapia lekami z tej grupy niesie ze sobą wyższe ryzyko wielu działań niepożądanych. W przypadku dazatynibu dotyczy to przede wszystkim wysięków opłucnowych [6, 12, 18], natomiast nilotynib między innymi niekorzystnie wpływa na gospodarkę węglowodanową [20, 21] oraz lipidową i prawdopodobnie z tego powodu opisuje się większą niż podczas leczenia IM częstość występowania choroby okluzyjnej obwodowych naczyń tętniczych (PAOD, *peripheral arterial occlusive disease*) [22–24], a także innych chorób układu sercowo-naczyniowego [15, 18, 20].

U omawianego pacjenta, mimo zastosowania początkowo dawki 600 mg/dobę, nie udało się osiągnąć optymalnej odpowiedzi. Poziom transkrypty zarówno po 12, jak i po 18 miesiącach leczenia przekraczał 1%, co już wówczas, wobec braku metafaz, uznano za równoznaczne z brakiem CCR i niepowodzeniem leczenia [24]. W świetle aktualnych zaleceń chory już w 6. miesiącu kwalifikowałby się do zmiany leczenia z powodu poziomu transkrypty powyżej 10% IS [25, 26]. Zastosowany w drugiej linii dazatynib okazał się skuteczny, od 14. miesiąca kuracji jednak pojawiał się wysięk opłucnowy, nawracający mimo zmniejszenia dawki do 50 mg/dobę. Występowanie płynu w jamach opłucnowych w stopniu 1. lub 2. według CTCAE nie wymaga odstawienia leku, ponadto wykazano głębszą odpowiedź u pacjentów, którzy doświadczyli tego powikłania [27]. Ze względu na częstsze występowanie tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych z nawracającym wysiękiem opłucnowym [28] u pacjenta regularnie wykonywano odpowiednie badania. W przypadku wykrycia wzrostu średniego ciśnienia w tętnicy płucnej lub ciśnienia skurczowego w prawej komorze przekraczającego 50 mm Hg w badaniu echokardiograficznym (echo) serca wskazane są dalsza diagnostyka, cewnikowanie i przerwanie leczenia dazatynibem [20]. U opisywanego pacjenta nigdy nie wysunięto podejrzenia tętniczego nadciśnienia płucnego w badaniu echo, co było jednym z argumentów przemawiających za odroczeniem zmiany na kolejny TKI.

Rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca (z wyjątkiem zawału serca) czy też wykrycie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego nie stanowi przeciwwskazania do podawania

nilotynibu, biorąc jednak pod uwagę niekorzystny wpływ tego leku na gospodarkę węglowodanową i lipidową [18, 20, 21], a także na większą niż w przypadku stosowania IM częstość występowania choroby wieńcowej (u ok. 4% leczonych nilotynibem i u podobnego odsetku leczonych dazatynibem [20]), istnieje konieczność szczególnie dokładnego monitorowania przebiegu terapii, w razie potrzeby — leczenia (m.in. dietą, statynami, lekami hipoglikemizującym), a także edukacji dotyczącej korekty zależnych od pacjenta czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Opisywany chory przed włączeniem nilotynibu był obciążony otyłością brzusznią, hipercholesterolemią oraz wieloletnim nadciśnieniem tętniczym, w trakcie terapii zaś pojawiła się nieprawidłowa glikemia na czczo, a także obserwowano wyższe niż przed ostatnią zmianą TKI stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Z tego powodu włączono rosuwastatynę. W wyniku edukacji prowadzonej przez lekarza pacjent stopniowo zmienia styl życia na bardziej prozdrowotny.

Nilotynib jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym przez chorego, natomiast pozostałe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego są kontrolowane i modyfikowane. Przez 2 lat leczenia nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane.

Podsumowanie

Zarządzanie działaniami niepożądanymi często pozwala na kontynuację skutecznej terapii mimo ich występowania. Długotrwałe lub nawracające działania niepożądane, nawet o nasileniu niewielkim do umiarkowanego, istotnie pogarszają jakość życia pacjentów, często również negatywnie wpływając na stosowanie się do zaleceń. Zdarza się również, że sposób dawkowania leku, wymagający większej dyscypliny i zachowania odstępów od posiłku, w większym stopniu pogarsza *compliance* niż nieznacznie nasilone lub rzadko pojawiające się działania niepożądane. Wobec możliwości wyboru TKI II generacji oraz biorąc pod uwagę profil działań niepożądanych, a także sposób dawkowania leku i jego wpływ na codzienną aktywność życiową chorego, należy pamiętać, jak ważna jest — oprócz regularnego wykonywania badań kontrolnych i podejmowania adekwatnych interwencji terapeutycznych — dobra komunikacja między lekarzem a pacjentem. Pozwala ona na poprawienie stosowania się chorego do zaleceń, korygowanie w wyniku edukacji czynników ryzyka powikłań, a w konsekwencji — na zapobieganie niekorzystnym zdarzeniom.

Piśmiennictwo

- Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. IRIS Investigators, IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003; 348(11): 994–1004, doi: [10.1056/NEJMoa022457](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022457), indexed in Pubmed: 12637609.
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(Suppl_4): iv41–iv51, doi: [10.1093/annonc/mdx219](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219), indexed in Pubmed: 28881915.
- O'Brien S, Deininger M. Imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Seminars in Hematology.* 2003; 40: 26–30, doi: [10.1053/shem.2003.50058](https://doi.org/10.1053/shem.2003.50058).
- Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014; 6(1): e2014007, doi: [10.4084/MJHID.2014.007](https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.007), indexed in Pubmed: 24455116.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. IRIS Investigators. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia.* 2013; 27(1): 107–112, doi: [10.1038/leu.2012.181](https://doi.org/10.1038/leu.2012.181), indexed in Pubmed: 22763385.
- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood.* 2007; 109(6): 2303–2309, doi: [10.1182/blood-2006-09-047266](https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-047266), indexed in Pubmed: 17138817.
- Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003; 348(11): 994–1004, doi: [10.1056/NEJMoa022457](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022457), indexed in Pubmed: 12637609.
- Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia.* 2010; 24(7): 1299–1301, doi: [10.1038/leu.2010.110](https://doi.org/10.1038/leu.2010.110), indexed in Pubmed: 20520639.
- Giles FJ, Yin OQP, Sallas WM, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia.* 2012; 26(5): 959–962, doi: [10.1038/leu.2011.355](https://doi.org/10.1038/leu.2011.355), indexed in Pubmed: 22157807.
- Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood.* 2009; 114(20): 4361–4368, doi: [10.1182/blood-2009-05-221531](https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-221531), indexed in Pubmed: 19729517.
- Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP, et al. ENESTnd update: nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed CML-CP and the impact of early molecular response and sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. *Blood.* 2013; 122: abstrakt.
- Gordon MS. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Yearbook of Oncology.* 2010; 2010: 143–144, doi: [10.1016/s1040-1741\(10\)79565-8](https://doi.org/10.1016/s1040-1741(10)79565-8).
- Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28): 3486–3492, doi: [10.1200/JCO.2011.38.7522](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.7522), indexed in Pubmed: 22949154.
- Mahon FX. Discontinuation of TKI therapy and 'functional' cure for CML. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016; 29(3): 308–313, doi: [10.1016/j.beha.2016.10.014](https://doi.org/10.1016/j.beha.2016.10.014), indexed in Pubmed: 27839571.
- Sacha T. Choroby współistniejące jako istotny czynnik w wyborze inhibitora kinazy tyrozynowej w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Hematologia* 2014, tom 5, nr. ; 2: 122–135.
- Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol.* 2009; 27(25): 4204–4210, doi: [10.1200/JCO.2009.21.8230](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8230), indexed in Pubmed: 19652056.
- Müller MC, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood.* 2009; 114(24): 4944–4953, doi: [10.1182/blood-2009-04-214221](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-214221), indexed in Pubmed: 19779040.
- Sacha T, Wąclaw J. Aktualne miejsce nilotynibu i dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematol Pol.* 2015; 46(4): 286–291, doi: [10.1016/j.achaem.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.001).
- Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010; 28(14): 2381–2388, doi: [10.1200/JCO.2009.26.3087](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3087), indexed in Pubmed: 20385986.
- Zakrzewski D, Hryniewiecki T. Bezpieczeństwo leczenia TKI w zakresie układu sercowo-naczyniowego. *Hematologia.* 2014; 5(4): 265–271.
- Racil Z, Cetkovsky P, et al. Comparison of glucose and lipid metabolism abnormality during nilotinib, imatinib and dasatinib therapy — results of Enigma 2 study. *Blood.* 2014; 124: abstract 1813.
- Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia.* 2013; 27(6): 1310–1315, doi: [10.1038/leu.2013.69](https://doi.org/10.1038/leu.2013.69), indexed in Pubmed: 23459450.
- Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia.* 2013; 27(6): 1316–1321, doi: [10.1038/leu.2013.70](https://doi.org/10.1038/leu.2013.70), indexed in Pubmed: 23459449.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006; 108(6): 1809–1820, doi: [10.1182/blood-2006-02-005686](https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-005686), indexed in Pubmed: 16709930.
- Sacha T, Lewandowski K, Hellmann A, et al. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. *Acta Haematol Pol.* 2013; 44(4): 345–362, doi: [10.1016/j.achaem.2013.07.008](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2013.07.008).
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013; 122(6): 872–884, doi: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569), indexed in Pubmed: 23803709.
- Eskazan AE, Eyice D, Kurt EA, et al. Chronic myeloid leukemia patients who develop grade I/II pleural effusion under second-line dasatinib have better responses and outcomes than patients without pleural effusion. *Leuk Res.* 2014; 38(7): 781–787, doi: [10.1016/j.leukres.2014.04.004](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.04.004), indexed in Pubmed: 24832371.
- Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012; 125(17): 2128–2137, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921), indexed in Pubmed: 22451584.